

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-155111

(43)Date of publication of application : 15.08.1985

(51)Int.Cl.

A61K 9/06
A61K 31/19

(21)Application number : 58-197383

(71)Applicant : HISAMITSU PHARMACEUT CO INC

(22)Date of filing : 20.10.1983

(72)Inventor : NAKAGAWA AKIRA
NAKAO TERUHITO
MIYATA SATORU
YAMAGATA TETSUYA

(54) STABLE PHARMACEUTICAL FOR EXTERNAL USE CONTAINING "KETOPROFEN(R)"

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled pharmaceutical for external use, obtained by incorporating an ultraviolet light absorber and if necessary an antioxidant in a pharmaceutical for the external use containing "Ketoprofen", and capable of specifically and remarkably suppressing the photodecomposition of the "Ketoprofen".

CONSTITUTION: A pharmaceutical for external use obtained by incorporating 0.01W5wt%, preferably 0.1W1wt%, based on the total amount of the pharmaceutical, ultraviolet light absorber and if necessary 0.01W5wt%, preferably 0.05W 1wt%, based on the total amount of the pharmaceutical, antioxidant, e.g. ascorbic acid, stearic acid ester or tocopherol, in a pharmaceutical for the external use, e.g. an ointment, gel, fomentation or aerosol, containing "Ketoprofen". A p- aminobenzoic acid derivative, anthranilic acid derivative, benzophenone derivative, salicylic acid derivative, amino acid based compound, etc. may be used as the ultraviolet light absorber, and the benzophenone derivative is particularly preferred.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平5-8169

⑬ Int. Cl.⁸A 61 K 9/06
31/19
31/215

識別記号

A B E H

庁内整理番号

7329-4C
8413-4C
8413-4C

⑭ 公告 平成5年(1993)2月1日

発明の数 2 (全15頁)

⑮ 発明の名称 安定なケトプロフェン含有外用経皮製剤

⑯ 特 願 昭58-197383

⑰ 公 開 昭60-155111

⑱ 出 願 昭58(1983)10月20日

⑲ 昭60(1985)8月15日

⑳ 発 明 者 中 川 晃 佐賀県鳥栖市藤木町970番地の11
 ㉑ 発 明 者 中 尾 輝 人 佐賀県鳥栖市真木町字宮の前2102-19
 ㉒ 発 明 者 官 田 悟 佐賀県鳥栖市西田町103番地
 ㉓ 発 明 者 山 形 徹 哉 佐賀県鳥栖市田代大官町838の4番地
 ㉔ 出 願 人 久光製薬株式会社 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
 ㉕ 代 理 人 弁理士 伊東 辰雄 外1名
 ㉖ 審 査 官 主 代 静 義
 ㉗ 参 考 文 献 特開 昭58-105913 (JP, A) 特公 昭56-32292 (JP, B 2)

1

2

⑮ 特許請求の範囲

1 ケトプロフェンを含有する外用経皮製剤に紫外線吸収剤を配合することを特徴とする安定なケトプロフェン含有外用経皮製剤。

2 ケトプロフェンを含有する外用経皮製剤に紫外線吸収剤と抗酸化剤の両者を配合することを特徴とする安定なケトプロフェン含有外用経皮製剤。

3 前記紫外線吸収剤がp-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、桂皮酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物からなる特許請求の範囲第1項記載または第2項記載のケトプロフェン含有外用経皮製剤。

4 前記紫外線吸収剤がベンゾフェノン誘導体である特許請求の範囲第1項記載または第2項記載のケトプロフェン含有外用経皮製剤。

5 前記ベンゾフェノン誘導体が2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸、4-フェニルベンゾ

フェノン-2-カルボン酸-イソオクチルエステル、2-ヒドロキシベンゾフェノン、2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2, 2'-4, 4'-テトラヒドロキシベンゾフェノンからなる特許請求の範囲第3項または第4項記載のケトプロフェン含有外用経皮製剤。

発明の詳細な説明

本発明は安定なケトプロフェン含有外用経皮製剤に係り、特にケトプロフェンを含有する外用経皮製剤に紫外線吸収剤を配合することを特徴とする安定な外用経皮製剤に関するものである。

更にはこれに加えて必要に応じ抗酸化剤を配合することを特徴とする安定な外用経皮製剤に関するものである。

15 ケトプロフェンは優れた抗炎症作用および鎮痛作用を有する非ステロイド性消炎鎮痛剤であり、経口剤、坐剤および注射剤等の製剤形態において慢性関節リウマチ、変形性関節症、外傷ならびに手術後の鎮痛消炎及びその他の各外科領域の炎症性疾患等の治療に汎用されている薬物である。

しかし、前記した製剤形態においては、胃腸、肝、腎障害等の副作用の発現があり、継続的使用には問題を残している。そこで、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤等の外用経皮製

THIS PAGE BLANK (USPTO)

3

剤の開発研究が検討されているが、製剤自体の安定性及び薬効成分であるケトプロフェンに対する安定性の検討はまだ十分なものではなく、満足しうる安定な外用経皮の製剤の完成には至っていないのが現状である。

即ち、ケトプロフェンにおいてはその錠剤を日光下に放置しても経時変化は少なく安定であるのに対し、外用経皮の製剤形態では経時変化が激しく非常に不安定であることが明らかである。尚、その原因を本願発明者が検討したところ、ケトプロフェン自体が光に非常に不安定であり、錠剤の形態においては幾層にもコーティングされ、光の影響を受けにくい、これに対して外用経皮製剤は直接的、又は間接的に光の影響を受けやすいであろうと考察された。

又、ケトプロフェンはこの光の影響により、3-エチルベンゾフェノン及び3-アセチルベンゾフェノンの二つの副生成物を生じることとも明らかとなつた。

処で、この前記二つの副生成物は製剤の安定性、使用感及び着色に対する影響が多量であり、又、皮膚アレルギーの原因の一つに挙げられるものである。そこで本願発明者はケトプロフェン含有外用経皮製剤における上記の欠点を解消すべく鋭意研究を重ね本願発明の安定な外用経皮製剤を完成するに至つたものである。即ち、本願発明の目的は安定なケトプロフェン含有外用経皮製剤を提供することにある。

本願発明はベンゾフェノン誘導体に代表される紫外線吸収剤並びに必要に応じ、抗酸化剤をケトプロフェン含有外用製剤に配合することにより、ケトプロフェンの光分解が特異的且つ顕著に抑制されるという新規知見に基づき完成されたものである。

扱、本願発明はケトプロフェンを含有する外用経皮製剤（例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、坐剤、リニメント剤、点眼剤、エアゾール剤等を含む）に紫外線吸収剤、例えばp-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、桂皮酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物及びその他の紫外線吸収剤等々を配合することを特徴とするものである。

更に詳細には、p-アミノ安息香酸誘導体とし

4

ては、p-アミノ安息香酸、p-アミノ安息香酸のエチル、プロピル、ブチル、イソブチル、モノグリセリン等の各種エステル、p-ジメチルアミノ安息香酸及びエチル又はアミノ等のエステル、

5 p-ジエチルアミノ安息香酸及びエチル又はアミル等のエステル、p-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシルエステル、等を、又はアントラニル酸誘導体としては、アントラニル酸のエステル誘導体、その中でも特にアントラニル酸メンチルエステル等が挙げられる。サリチル酸誘導体としては、エステル誘導体が好ましく、その中でもサリチル酸のメンチル、ホモメンチル、エチレングリコール、グリセリン、2-エチルヘキシル、トリブチル、ボルニル、フェニル等の各エステル
10 体及びサリチル酸のトリエタノールアンモニウム塩等を、桂皮酸誘導体としては、シノキサート、p-メトキシ桂皮酸ジエタノールアミン、p-メトキシ桂皮酸2-エチルヘキシルエステル、p-アセトアミド桂皮酸イソプロピルエステル等を、ベンゾフェノン誘導体としては、2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾ
25 フェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸、4-フェニルベンゾフェノン-2-カルボン酸-イソオクチルエステル、2-ヒドロキシベンゾフェノン、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2,2'-4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン等が挙げられる。クマリン誘導体としては、7-エチルアミノ-4-メチルクマリン、7,8-ジヒドロキシクマリン、6,7-ジヒドロキシクマリン、7-ヒドロキシクマリン、4-メチル-7-ヒドロキシクマ
35 リン等を、アミノ酸系化合物としては、ウロカニン酸、トリプタミン誘導体、グルタミン酸誘導体等を、又その他の紫外線吸収剤としては、ベンゾトリアゾール誘導体、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、テトラゾール誘導体、ジオキサ
40 ン誘導体、フラン誘導体、ピロン誘導体、カンファール誘導体、核酸誘導体、アラントイン誘導体、ニコチン酸誘導体、シコニンあるいはビタミンB₆誘導体等々が挙げられる。

尚、配合される紫外線吸収剤としてはベンゾフ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5

エノン誘導体が特に好ましい。

更に、本願発明はケトプロフエンを含有する外用経皮製剤に前記した紫外線吸収剤に加えて、必要に応じて抗酸化剤を配合することもできるものである。

尚、抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸ステアリン酸エステル、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール（例えば α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール等のd体、l体、dl体）およびこれらのエステル誘導体、ノルジヒドログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキノン没食子酸エステル（エチル、プロピル、イソアミル等のエステル）、1-オキソ-3-メチル-4-イソプロピルベンゼン等が挙げられる。前記抗酸化剤は紫外線吸収剤と併用して配合することにより、ケトプロフエンの光分解は一層抑制され、非常に安定な外用経皮製剤が得られるものである。

次に、配合量について述べる。紫外線吸収剤は各外用経皮製剤の全体量100重量%に対して0.01～5重量%、好ましくは0.1～1重量%配合される。又、抗酸化剤は各外用経皮製剤の全体量100重量%に対して0.01～5重量%、好ましくは0.05～1重量%配合される。

以上詳述した如く、本願発明はケトプロフエンを有効成分として含有する外用経皮製剤、例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、坐剤、リニメント剤、点眼剤、エアゾール剤等に前記した紫外線吸収剤、及び必要に応じて抗酸化剤を配合することを特徴とするもので、これにより前記した本願発明の目的を達することができるものである。

尚、ここで前述の外用経皮製剤の各々について、本願発明の処方例を示す。

まず、軟膏剤について説明する。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものの中より選択されるが、例えば、高級脂肪酸又はそれらのエステル類（例：アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等）、ロウ類（例：鯨ロウ、ミツロウ、セレスン等）、界面活性剤

6

（例：ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例：セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例：ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、グリコールメチルポリシロキサン、シリコーングリコールポリマー等）、炭化水素類（例：親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、水、吸収促進剤（例：炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジベート、クロタミトン、エイゾン[®]等）、保湿剤（例：グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等）、かぶれ防止剤、その他の添加物（例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハツカ油等）から選択されることが好ましい。

以上の各基剤に薬効成分であるケトプロフエンを配合し、更に本願発明の特徴である紫外線吸収剤、又は必要に応じて抗酸化剤を適宜配合することにより、本願発明の軟膏剤を得ることができるものである。

次に、軟膏剤の製造例の一つを述べ参考に供する。

高級脂肪酸エステル5～15重量%、界面活性剤1～10重量%にケトプロフエン0.1～10重量%、紫外線吸収剤0.01～5重量%又は必要に応じて抗酸化剤0.01～5重量%を室温又は加温下に混合し、ロウ類4～10重量%、炭化水素50～90重量%を加え加温又は加温融解し、50～100℃に保つ。全成分が透明溶解液となつた後ホモミキサーで均一に混和する。その後、攪拌しながら室温下迄下げることにより本願発明の軟膏剤が得られる。尚、上記の製造例は一例にすぎず公知又はこれに類似の方法及び処方により製造しうることは言う迄もない。又、各配合物の配合順序等も特に限定されるものでない。（以下、各種製剤の処方例、製造例にこれは共通するものである）

次に、ゲル剤について述べる。ゲル基剤は公知あるいは通常使用される各種基剤から選択されるが、例えば、低級アルコール（例：エタノール、イソプロピルアルコール等）、水、ゲル化剤（例：カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

シメチルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル等)、中和剤(例: トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム等)、界面活性剤(例: セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等)、吸収促進剤(例: 炭酸プロピレン、ジエチルセバケート、ジイソプロピルアジベート、クロタミトン、エイゾン[®]、プロピレングリコール等)、かぶれ防止剤、その他の添加物(例: サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハツカ油等)が挙げられる。以上の各基剤に薬効成分であるケトプロフェンを加え、そして紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明のゲル剤を得ることができる。

ここでゲル剤の製造例の一つを示す。

(A)水55重量%以下にゲル化剤0.5~5重量%を加えて膨潤させ、一方(B)ケトプロフェン0.1~10重量%及び紫外線吸収剤0.01~5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.01~5重量%を溶解剤に溶解、もしくは懸濁し、更にこれをグリコール類40重量%以下と低級アルコール60重量%以下の混合物に溶解し、次いで(B)を(A)に加えて中和剤を添加し、pHが4~7になるよう調整することにより本願発明のゲル剤が得られる。

次に、クリーム剤について述べる。クリーム基剤は公知あるいは通常使用される各種基剤から選択されるが、例えば高級脂肪酸エステル類(例: ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等)、低級アルコール(例: エタノール、イソプロパノール等)、炭水化物(例: 流動パラフィン、スクワラン等)、多価アルコール(例: プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(例: 2-ヘキシルデカノール、セタノール、2-オクチルドデカノール等)、乳化剤(例: ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等)、防

腐剤(例: パラオキシ安息香酸エステル)、吸収促進剤(例: 炭酸プロピレン、ジエチルセバケート、ジイソプロピルアジベート、クロタミトン、エイゾン[®]等)、かぶれ防止剤、その他の添加物(例: サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハツカ油等)が挙げられる。以上の各基剤に薬効成分であるケトプロフェンを加え、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明のクリーム剤を得ることができる。又、クリーム剤とゲル剤の中間の性質を有するゲル状クリーム剤とする為には、上記のクリーム剤にゲル化剤(例: カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等)、及び中和剤(例: ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、水酸化ナトリウム等)を加え、pH値4~8、好ましくは5~6.5に調整することにより本願発明のゲル状クリーム剤を得ることができる。

以下、ゲル状クリーム剤の製造例の一つを示す。

(A)ケトプロフェン0.1~10重量%、紫外線吸収剤0.01~5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.01~5重量%を高級脂肪酸エステル25重量%以下と低級アルコール40重量%以下の混合物に溶解し、更に防腐剤0.5重量%以下、乳化剤5重量%以下を加える。一方、(B)水にゲル化剤0.5~5重量%を加えて膨潤させ、次いで(B)を(A)に加えてホモミキサーで均一に乳化させ、乳化後中和剤を添加し、pH値を4~8に調整すると本願発明のゲル状クリーム剤が得られる。

次に、湿布剤について述べる。湿布基剤、例えば増粘剤(例: ポリアクリル酸ソーダ、ポリアクリル酸、ポバール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルメタアクリレート等の合成水溶性高分子、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン等の天然物、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム等)、湿潤剤(例: 尿素、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等)、充填剤(例: カオリン、酸化亜鉛、タルク、チタ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ン、ベンナイト、エポキシ樹脂類、有機酸（クエン酸、酒石酸、マレイン酸、無水マレイン酸、コハク酸等）、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等）、水、溶解補助剤（例：炭酸プロピレン、クロタミトン、ジイソプロピルアジベート等）、粘着付与剤（例：ロジン、エステルガム、ポリブテン、ポリアクリル酸エステル等）、かぶれ防止剤（例：塩酸ジフェニヒドラミン、マレイン酸クロロフエニラミン、グリチルリチン酸、デキサメタゾン、ベタメタゾン、フルオシノロンアセトニド等）、その他の添加物（例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ノニル酸ワニルアミド、チモール、トウガラシエキス、ハツカ油、エイゾン[®]等）等から選択された各基剤に薬効成分であるケトプロフエンを加え、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明の湿布剤を得ることができる。

次に、湿布剤の製造例の一つを示す。

(A)ケトプロフエン0.1~10重量%、紫外線吸収剤0.01~5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.05~5重量%を溶解補助剤0.5~8重量%と混合溶解し均一なものとする。次に(B)増粘剤5~20重量%、好ましくは10~15重量%を湿潤剤5~40重量%、水10~80重量%に混合分散溶解し、充填剤20重量%以下を加え均一な練合物とする。次いで(A)を(B)に加え混合し、均一な練合物を得る。この練合物を通常の方法で支持体上に展延塗布した後、その上に剝離被覆物を貼付することにより本願発明の湿布剤が得られる。尚、支持体には伸縮性又は非伸縮性の布地、不織布、不織紙等から、剝離被覆物はポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニール、ポリエステル、ポリエチレン、シリコン加工紙等から適宜選択される。

次に、貼付剤について述べる。貼付剤用基剤は公知の高分子基剤（例：メタアクリル酸エステル類、アクリルニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル等のビニルモノマーとの共重合体であるアクリル系組成物、シリコン樹脂、ポリイソブレンゴム、ポリイソブチレンゴム、天然ゴム、アクリルゴム、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体等）、油脂又は高級脂肪酸（例：アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、バ

ーシツク油、ラツカセイ油、オレイン油、流動パラフィン、ポリブテン等）、粘着付与剤（例：ロジン、ロジン変性マレイン酸、水添ロジンエステル等）、かぶれ防止剤から選択され、当該基剤にその他の添加物（例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、dl-カンフル、1-メントール、チモール、ノニル酸ワニルアミド、トウガラシチンキ、ハツカ油、クロタミトン、ペパーミントオイル、エイゾン[®]等）を必要に応じて加え、次に薬効成分であるケトプロフエンを配合し、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合し、これを伸縮性又は非伸縮性の支持体（例：ポリプロピレン、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、ポリアクリル、ポリウレタン、レーヨン、木綿、エチレン-酢酸ビニル共重合体、布、不織布、不織紙等）に展延塗布した後、その上に剝離被覆物を貼付することにより本願発明の貼付剤を得ることができる。尚、貼付剤の製造は通常公知の方法に準じて簡単に行なえるものであり、又、配合組成は公知の冷感又は温感貼付薬における薬効成分をケトプロフエン0.1~10重量%に置換し更に紫外線吸収剤0.01~5重量%又は必要に応じ抗酸化剤0.01~5重量%を配合することにより本願発明の貼付剤を得ることができる。

次に、坐薬について述べる。坐薬用基剤としては、従来公知の坐薬基剤、つまり、親油性基剤、水溶性基剤、乳剤性基剤の中より適宜、選択使用される。

又、必要に応じて配合される添加剤として、局所麻酔薬、殺菌剤、抗ヒスタミン剤、局所収れん剤、サルファ剤、抗生物質、瘡瘍治療薬、界面活性剤、ビタミン類、生薬エキス、胆汁酸類、防腐剤、賦形剤、吸収促進剤、アミノ酸等々が用いられる。

尚、坐薬用基剤は例えば、カカオ脂、水素添加ラツカセイ油、水素添加ヤシ油等の合成油脂性基剤、ポリエチレングリコール類、モノレン、ツウイン、プルロニック等の水溶性基剤から選択され、当該基剤に薬効成分であるケトプロフエン0.1~10重量%、紫外線吸収剤0.01~5重量%、更に必要に応じ抗酸化剤0.01~5重量%配合することにより、本願発明のケトプロフエン含有坐薬製剤を得ることができる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

次に、リニメント剤について述べる。本願発明のリニメント剤はアルコール類（例：エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の1価のアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等の多価アルコール等）10～70重量%、水55重量%以下、脂肪酸エステル（例：アジピン酸、セバチン酸、ミリスチン酸の各種エステル等）60重量%以下、界面活性剤（例：ポリオキシエチレンアルキルエーテル）10重量%以下、に薬効成分であるケトプロフェン0.1～10重量%を加え、更に紫外線吸収剤0.01～5重量%、必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%配合することにより本願発明のリニメント剤を得ることができる。

尚、上記処方例及び製造例は単なる一例であり当然公知のリニメントの製造法で本願発明のリニメント剤は得ることができるものである。又、配合組成においても公知のリニメント剤の薬効成分をケトプロフェンに置換し、それに紫外線吸収剤を配合することにより、簡単に本願発明のリニメント剤を得ることができる。尚、本願発明のリニメント剤において必要に応じpH調整の為に中和剤あるいはメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース等の粘性付与剤、かぶれ防止剤、又はその他の添加物（例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハツカ油、トウガラシエキス、ノニル酸ワニルアミド、チモール、クロタミトン、エイゾン[®]、炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジベート等）を配合することもできる。

又、点眼剤及びエアゾール剤等においても、紫外線吸収剤0.01～5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%を、配合することにより本願発明の点眼剤、エアゾール剤を得ることができる。

尚、これらの製造方法は従来公知の方法で十分であり、又配合組成は公知の製剤における薬効成分をケトプロフェンに置換し、それに紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を配合することにより本願発明の前記製剤を得ることができる。

以上詳述した如く、本願発明はケトプロフェン含有の外用経皮製剤に、紫外線吸収剤及び必要に応じて抗酸化剤を配合することを特徴とするもの

であるが、本願発明によると有効成分であるケトプロフェンの光分解を防止できるので下記のような効果を有するものである。

- 1 光の影響によつて発生する分解物が著しく抑制される。
- 2 着色防止効果が顕著である。
- 3 かゆみ、かぶれ及びその他の皮膚アレルギー等の副作用が著しく緩和される。
- 4 皮膚吸収による皮膚毒性が低くなる。
- 5 光照射における皮膚損傷等の副作用が著しく緩和される。
- 6 長期間保存しても製剤が安定に保たれ、変質することがなく、且つ使用感等が最初の状態に常を保たれる。

15 又、ここで本願発明に関連する従来技術について説明すると、ケトプロフェンを含む外用経皮製剤において紫外線吸収剤又は必要に応じて抗酸化剤を配合した例、又はそれを示唆した例は世界になく、安定化という目的の為にこれを配合したのは本願発明者が最初になし得たことである。

以下、前述した本願発明の効果をさらに説明するため試験例を、又本願発明を更に具体的に説明するため実施例を示す。

試験例 1

25 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの配合量が0%、0.1%、0.2%、0.5%、1.0重量%のゲル剤を実施例1に記載された方法で得た。これらのゲル剤をガラス板に薄く塗布したのち、直射日光が十分に照射しうる場所へ放置し、8時間後のケトプロフェンの残存量を液体クロマトグラフィーによつて測定した。その結果を表1に示す。

表 1

ゲル剤の種類	ケトプロフェンの残存率(%)
0%2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	23
0.1%2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	29
0.2%2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	44

THIS PAGE BLANK (USPTO)

13

ゲル剤の種類	ケトプロフェンの残存率(%)
0.5%2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	74
1.0%2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	90

試験例 2

後述する実施例1のゲル剤と、実施例1に記載の方法と同様の方法で製造した2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを配合していないゲル剤を、各々透明のガラス容器に入れ日光にあて、1日、3日、5日、7日間後の着色の度合を観察した。その結果を表2に示す。

表 2

試料 期間	実施例1 のゲル剤	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを配合していないゲル剤
1日	変化なし	微黄色
3日	変化なし	黄色
5日	変化なし	黄色
7日	微黄色	黄褐色

試験例 3

実施例16に記載の方法と同様の方法で、シノキサート、2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、アントラニル酸メチル、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、p-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸、サリチル酸フェニルの各種紫外線吸収剤を1.0重量%配合した各種軟膏剤、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン及びγ-トコフェロール各1.0重量%配合した軟膏剤、紫外線吸収剤又は抗酸化剤を配合しない軟膏剤を得た。これらを室温にて室内（直射日光を受けにくい場所）に1週間放置しその後ケトプロフェンの残存量を液体クロマトグラフィーによって測定した。その結果を表3に示す。

14

表 3

ゲル剤の種類	ケトプロフェンの残存量(%)
シノキサート配合の軟膏剤	73
2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合の軟膏剤	83
アントラニル酸メチル配合の軟膏剤	63
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合の軟膏剤	87
p-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル配合の軟膏剤	64
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸配合の軟膏剤	80
サリチル酸フェニル配合の軟膏剤	65
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン及びγ-トコフェロール配合の軟膏剤	95
紫外線吸収剤及び抗酸化剤を全く配合していない軟膏剤	51

試験例 4

2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの配合量が0%、0.1%、0.2%、0.5%、1.0%重量%の各種製剤を実施例1に示した方法で得た。これらの製剤をガラス板に塗布又は貼付し、直射日光が十分に照射しうる場所へ放置し、8時間後のケトプロフェンの残存率(%)を液体クロマトグラフィーによって測定した。その結果を表4に示す。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

15

16

表 4

実施例	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの配合量(%)				
	0.0	0.1	0.2	0.5	1.0
実施例29の製剤(ゲルクリーム)	35	39	50	75	88
実施例13の製剤(リニメント)	24	27	39	65	77
実施例30の製剤(湿布剤)	80	82	85	94	95
実施例40の製剤(エアゾール)	30	34	51	70	83
実施例52の製剤(貼付剤)	69	74	80	88	91

実施例 1

カルボキシビニルポリマー〔ハイビス和光104：和光純薬工業㈱製〕2部を精製水25部に膨潤させた。これに、エチルアルコール40部及びジイソプロピルアジベート2部にケトプロフェン3部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を溶解した溶液を加え攪拌した。更に、これにヒドロキシプロピルセルロース2部をプロピレングリコール15部に溶解したものを加え攪拌した後、ジイソプロパノールアミン2.5部を精製水8部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤をえた。

実施例 2

カルボキシビニルポリマー〔ハイビス和光104：和光純薬工業㈱製〕1.5部を精製水25.1部に膨潤させた。これにエチルアルコール20部及び炭酸プロピレン10部にケトプロフェン1部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.2部を溶解した溶液を加え攪拌した。さらにヒドロキシプロピルセルロース2部をプロピレングリコール30部に溶解したものを加えて攪拌した後、トリエタノールアミン0.2部を精製水10部に溶解したものを加え全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 3

カルボキシビニルポリマー〔ハイビス和光104：和光純薬工業㈱製〕2.5部を精製水21部に膨潤させた。これにエチルアルコール40部及びジ

ソプロピルアジベート3部にケトプロフェン5部及び2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノン(一般名：ベンゾレスルシノール)1.0部を溶解した溶液を加え攪拌した。更にヒドロキシプロピルセルロース1部を1, 3-ブチレングリコール15部に溶解したものを加えて攪拌した後、ジイソプロパノールアミン3部を精製水8.5部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

10 実施例 4

カルボキシビニルポリマー〔ハイビス和光104：和光純薬工業㈱製〕2部を精製水21部に膨潤させた。これにエチルアルコール43部及びジイソプロピルアジベート3部にケトプロフェン2部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、更にγ-トコフェロール1.0部を溶解した溶液を加え攪拌した。更にヒドロキシプロピルセルロース2部をプロピレングリコール16部に溶解したものを加え攪拌後、ジイソプロパノールアミン2.5部を精製水7部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 5

カルボキシビニルポリマー〔ハイビス和光104：和光純薬工業㈱製〕2.5部を精製水18部に膨潤させた。これにエタノール43部及びクロタミトン3部にケトプロフェン3部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を溶解した溶液を加え攪拌した。更にヒドロキシプロピルセルロース1部を1, 3-ブチレングリコール15部に溶解したものを加えて攪拌した後、ジイソプロパノールアミン3部を精製水10.8部に溶解したものを加え、更にブチルヒドロキシアニソール0.2部を加え全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 6

カルボキシビニルポリマー〔ハイビス和光104：和光純薬工業㈱製〕1部を精製水25部に膨潤させた。これにエタノール40部、プロピレングリコール10部及びケトプロフェン1部、更に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を溶解した溶液を加え攪拌した。つぎにジイソプロパノールアミン1.1部を精製水21.4部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌し

THIS PAGE BLANK (USPTO)

17

て消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 7

カルボキシビニルポリマー〔ハイビス和光 104：和光純薬工業(株)製〕2.2部を精製水30部に膨潤させた。これにエチルアルコール35部及びジイソプロピルアジベート3部にケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びジブチルヒドロキシルエン0.1部を溶解した溶液を加え攪拌した。

更に、これにヒドロキシプロピルセルロース1部をプロピレングリコール13部に溶解したものを加え攪拌した後、ジイソプロパノールアミン3部を精製水9.2部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 8

ケトプロフェン7部をエタノール52部に溶解せしめ、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部を加えた。次にジイソプロピルアジベート40部を加え、全体が均一になるよう十分に攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 9

ケトプロフェン1部をエタノール38部に溶解し、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、プロピレングリコール12部、メチルセルロース0.8部及びセバシン酸ジエチル2部を加え十分に攪拌分散を行なった。これに水酸化カリウム0.07部を精製水45.63部に溶解した溶液を攪拌しながら加え、全体が均一になるまで攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 10

ケトプロフェン3部をエタノール40部に溶解し、その中に2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノン(一般名：ベンゾレゾルシノール)1部、ブチレングリコール10部、セバシン酸ジエチル2部、メチルセルロース0.8部を加え十分に攪拌分散を行なった。これに水酸化カリウム0.07部を精製水43.13部に溶解した溶液を攪拌しながら加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 11

ケトプロフェン2部をエタノール49部に溶解し、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.6部、アジピン酸ジイソプロピル30

18

部、γ-ブチロラクトン1部及びヒドロキシプロピルセルロース1.5部を加えて攪拌分散させ、更に、これに水15.9部を加え、全体が均一になるまで攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

5 実施例 12

ケトプロフェン0.5部、プロピレングリコール10部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.2部、モノラウリン酸ポリエチレングリコール(10E.O.)10部、クロタミトン0.5部にアセトン20部、エチルアルコール20部を加えケトプロフェンを溶解したのち、水10部を加え、更にエタノールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤をえた。

実施例 13

15 ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、γ-ブチロラクトン1部、クロタミトン1部及びポリエチレングリコール400を10部、更にエタノール50部を加えてケトプロフェンを溶解したのち、水5部を加え、更にイソプロピルアルコールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 14

ケトプロフェン2部、2, 2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.7部、モノラウリン酸ポリエチレングリコール(10E.O.)15部、クロタミトン2部、アジピン酸ジイソプロピル4部に、8-アセチル化蔗糖変性アルコールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 15

30 ケトプロフェン1部、プロピレングリコール10部および2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部にエタノール70部を加えケトプロフェンを溶解したのち、水5部を加え、更にエタノールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 16

40 ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、セバシン酸ジエチル10部、鯨ロウ5部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム2部、白色ワセリン81.45部、パラオキシ安息香酸ブチル0.05部を混合し、加熱融解して40~100℃に保った。透明融解液となった後、ホモミキサーで全体が均一になるよう混合した。その後攪拌しながら室温まで冷

THIS PAGE BLANK (USPTO)

却して油性の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 17

ケトプロフェン 3 部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 1 部、γ-トコフェロール 1 部、セバシン酸ジエチル 10 部、鯨ロウ 5 部、ポリオキシエチレン라우リルエーテルリン酸ナトリウム 4 部、白色ワセリン 75.95 部、パラオキシ安息香酸ブチル 0.05 部を混合した。以下、実施例 16 と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 18

ケトプロフェン 1 部、2, 2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 0.5 部、ミリスチン酸イソプロピル 10 部、鯨ロウ 4 部、ポリオキシエチレン라우リルエーテルリン酸ナトリウム 2 部、白色ワセリン 82.5 部を混合した。以下、実施例 16 と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 19

ケトプロフェン 5 部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸 1 部、セバシン酸ジエチル 10 部、鯨ロウ 5 部、ポリオキシエチレン라우リルエーテルリン酸ナトリウム 5 部、白色ワセリン 73.95 部、パラオキシ安息香酸ブチル 0.05 部を混合した。以下、実施例 16 と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 20

(A): ケトプロフェン 1 部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 0.5 部、ステアarylアルコール 4 部、流動パラフィン 4 部、セタノール 4 部、白色ワセリン 15 部、ポリオキシエチレンセチルエーテル 2 部、パラオキシ安息香酸メチル 0.2 部を混合し、加熱融解して 40~100℃ に保った。

一方、(B): 水 69.3 部を 40~100℃ に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化した。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 21

(A): ケトプロフェン 3 部、2, 2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 1 部、γ-トコフェロール 1 部、セトステアarylアルコール 10 部、流動パラフィン 5 部、白色ワセリン 10 部、ポリオキシエチレン라우リルエーテル 2.5 部、パラオキシ安息香酸メチル 0.2 部を混合し、加熱融解して 40~100℃ に保った。

一方、(B): 水 67.3 部を 40~100℃ に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化した。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 22

(A): ケトプロフェン 5 部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸 0.8 部、セタノール 4 部、ステアarylアルコール 4 部、白色ワセリン 15 部、流動パラフィン 4 部、ポリオキシエチレンセチルエーテル 2 部、パラオキシ安息香酸メチル 0.2 部を混合し、加熱融解して 40~100℃ に保った。

一方、(B): 水 65 部を 40~100℃ に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化する。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 23

(A): ケトプロフェン 1 部、シノキサート 0.8 部、ジ-tert-ブチルヒドロキシルエン 0.5 部、セタノール 4 部、白色ワセリン 10 部、流動パラフィン 7 部、ポリオキシエチレンオレイルエーテル 2 部、パラオキシ安息香酸メチル 0.2 部を混合し、加熱融解して 40~100℃ に保った。

一方、(B): 水 74.5 部を 40~100℃ に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化する。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 24

カルボキシビニルポリマー〔カーボボール 940 (グッドリッチケミカル社製)〕 1 部を水 65 部に膨潤させた。一方、ミリスチン酸イソプロピル 10 部とセタノール 5 部及び 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 0.8 部を混合し、これにケトプロフェン 3 部を溶解した後、更に、ポリエチレングリコールモノステアレート〔ニツコール MYS-40 (日光ケミカルズ社製)〕 1 部、パラオキシ安息香酸メチル 0.2 部を混合した。これを前記の水を膨潤させたカルボキシビニルポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に乳化した。乳化後、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド 3 部を水 11 部に溶解したものを添加し、全体が均一になる

THIS PAGE BLANK (USPTO)

21

で十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 25

カルボキシビニルポリマー〔ハイビス和光104
(和光純薬工業製)〕1部を水55部に膨潤させた。
一方、パルミチン酸イソプロピル10部、セバシン
酸ジエチル10部、2, 2'-ジヒドロキシー 4-メ
トキシベンゾフェノン0.2部及びγ-トコフェ
ール0.5部を混合し、これにケトプロフェン1部
を溶解した後、更に、ポリオキシエチレンセチル
エーテル〔ニツコールBC-20TX(日光ケミカル
ズ社製)〕2部、炭酸プロピレン10部、パラオキ
シ安息香酸メチル0.2部を混合した。これを前記
の水を膨潤させたカルボキシビニルポリマーに添
加し、ホモミキサーで均一に乳化した。乳化後、
水酸化ナトリウム0.1部を水10部に溶解したもの
を添加し、全体が均一になるまで十分に攪拌して
消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 26

ケトプロフェン1部をグリセリン5部に懸濁
し、カルボキシビニルポリマー〔カーボボール
940(グッドリッチケミカル社製)〕1部、精製水
89.1部を加えて攪拌、膨潤させた後、ジイソプロ
パノールアミン0.4部を加えてゲル化させた。こ
れに中鎖脂肪酸トリグリセライド (ODO[®]、日
清製油社製) 3部及び2-ヒドロキシー 4-メ
トキシベンゾフェノン0.5部を添加混合して、消炎
鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 27

(A)：ケトプロフェン1部をハツカ油1部に50~80
℃に加熱して溶解した。これにステアリン酸5
部、セタノール5部、流動パラフィン15部、白色
ワセリン3部、ポリオキシエチレンソルビタンモ
ノステアレート2部、ソルビタンモノステアレー
ト0.6部及びパラオキシ安息香酸プロピル0.05部
を加え、これを水浴上で約50~80℃に加熱し、混
合した。

一方、(B)パラオキシ安息香酸メチル0.05部、2
-ヒドロキシー 4-メトキシベンゾフェノン0.5
部、トリエタノールアミン10%水溶液3部、ラウ
リル硫酸ナトリウム0.1部及び精製水63.7部を水
浴上で50~80℃に加熱し、溶解した。(B)を(A)溶液
に加え、十分に攪拌したあと冷却して消炎鎮痛ク
リーム剤を得た。

実施例 28

22

(A)：グリセリンモノステアレート20部、ポリオキ
シエチレングリセリルモノオレエート4部を混合
し、50~70℃に保ちながらきまぜ、これにケト
プロフェン5部、ブチルヒドロキシアニソール
0.02部及び2-ヒドロキシー 4-メトキシベンゾ
フェノン1部を加えよく混合した。

一方、(B)：精製水62.83部にパラオキシ安息香
酸メチル0.15部を溶解し、グリセリン7部を加え
た。(B)に(A)の油層を少しずつ加え、全体が均一に
なるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得
た。

実施例 29

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシー 4-メ
トキシベンゾフェノン0.5部、イソプロピルミリ
ステート10部に溶解し、更にエタノール5部、カ
ルボキシビニルポリマー1.5部を精製水50部に膨
潤したもの及びポリオキシエチレン (55) モノス
テアレート1部を精製水10部に溶解したものを添
加して均一になるまで十分攪拌した。その後、ヤ
シ油脂肪酸ジエタノールアミド3部を精製水10部
に溶解したもの、及び精製水8部を加え、全体が
均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム
剤を得た。

実施例 30

(A)：ゼラチン5部、ソルビトール10部、カオリン
7部、精製水44部を混合機内に入れ、約50~60℃
にて溶解し、均一な分散液を得た。これにあらか
じめ調製しておいたグリセリン25部、ポリアクリ
ル酸ソーダ3部、カルボキシメチルセルロース
3.5部の分散液を投入し、攪拌混合し均一な練合
物を得た。

(B)：水浴上にてクロタミトン1部、2-ヒドロキ
シー 4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びケト
プロフェン1部を加温混合攪拌し、均一な溶解液
を得た。次に(A)に(B)を投入、攪拌し均一な練合
物を得た。これを展延機を用いて厚さ2mmに塗布、
この後ポリプロピレンフィルムに覆い、所望の大
きさに切断して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 31

精製水46.5部、ゼラチン8部、ケイ酸アルミニ
ウム10部、ポリビニルアルコール3.5部を混合機
内に入れ、約50~60℃にて溶解し、均一な分散液
を得た。これにあらかじめ調製しておいたグリセ
リン25部、カルボキシメチルセルロース3部の分

THIS PAGE BLANK (USPTO)

23

散液を投入、攪拌混合し、均一な練合物を得た。次にこの混合物にケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部を投入、攪拌混合し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて厚さ1mmに塗布、この後ポリエチレンフィルムにて覆い、所望の大きさに切断して消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 32

(1) ケトプロフェン	1部
(2) ゼラチン	6部
(3) ポリビニールアルコール	1部
(4) ポリアクリル酸ナトリウム	3部
(5) カルボキシビニルポリマー	5部
(6) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	0.5部
(7) グリセリン	44.5部
(8) 水	39部
合計	100部

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 33

(1) ケトプロフェン	2部
(2) ポリアクリル酸	4部
(3) 硫酸アルミニウム	1部
(4) グリセリン	24部
(5) ゼラチン	4部
(6) 2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	1部
(7) 水	64.0部
合計	100部

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 34

(1) ポリアクリル酸ナトリウム	1部
(2) トリエタノールアミン	1部
(3) ツウイーン80	70部
(4) プロピレングリコール	8部
(5) ケトプロフェン	5部
(6) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	2部
(7) 水	13部
合計	100部

24

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 35

(1) ケトプロフェン	0.5部
(2) ハツカ油	3部
(3) 2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	0.5部
(4) サリチル酸グリコール	3部
(5) カオリン	52部
(6) グリセリン	41部
合計	100部

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 36

(1) ケトプロフェン	1部
(2) ベンジルアルコール	1部
(3) ポリソルベート80	2部
(4) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	0.5部
(5) 酸化亜鉛	8部
(6) ポリエチレングリコール400	3部
(7) ゼラチン	3部
(8) ポリアクリル酸ナトリウム	1部
(9) ソルビット液 (70%)	15部
(10) グリセリン	10部
(11) カルボキシビニルポリマー	1部
(12) カルボキシメチルセルロース	2部
(13) 精製水	52.5部
合計	100部

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 37

ポリエチレングリコールモノステアレート2.35部、さらしミツロウ7部に中鎖脂肪酸トリグリセリド85.15部を加え、約60~70℃に加温し溶解混合した。これにケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を加え、更に75~85℃まで加温し、攪拌しながら完全に溶解させた。溶解後、直ちに40℃前後に急冷し、同温度に保ちながら脱泡した後、ソフトゼラチンカ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

25

プセル充填機を用いてカプセル充填して、消炎鎮痛坐剤を得た。

実施例 38

ポリエチレングリコール400を5部、さらしミツロウ8部、ソルビタンセスキオレエート3.49部5に中鎖脂肪酸トリグリセリド80部を加え、約60～70℃に加温し、溶解混合した。これにケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、ジブチルヒドロキシトルエン0.01部を加え、更に75～85℃まで加温し、攪拌しながら完全溶解させた。以下、実施例37に記載と同様な方法で消炎鎮痛坐剤を得た。

実施例 39

カンフル4.5部、メントール4部、ケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部をエタノール32.5部に溶解し、これに水26部を加えたものをエアゾール容器に充填し、次いでタルク4部を加えた原液を調製し、噴射剤としてジメチルエーテル13部と液化石油ガス12部との混合物を圧入したのち、ステム孔径0.4mmφのバルブ孔径0.6mmφペーパータツブ径0.4mmφのバルブを装着し、次いで孔径0.4mmφのメカニカルブレークアツブ付のボタンを装着して消炎鎮痛エアゾール剤を得た。

実施例 40

カンフル4.5部、ジフェンヒドラミン0.4部、メントール4.5部、ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びγ-ブチロラクトン1部をエタノール30.1部に溶解し、これに水24部を加えたものをエアゾール容器に充填し、次いでジメチルエーテル25部と液化石油ガス9部との混合物を圧入した。以下、実施例39に記載と同様な方法で消炎鎮痛エアゾール剤を得た。

実施例 41

ケトプロフェン	0.1部
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	0.05部
白色ワセリン	10部
流動パラフィン	89.85部
全量	100部

上記各成分を均一になるまで攪拌して、消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例 42

26

ケトプロフェン	0.5部
ホウ酸	1.6部
ホウ砂	適量
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	0.1部
水	残量

全量 100部

上記各成分を均一になるまで攪拌し、pH7.4の消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例 43

ケトプロフェンナトリウム	0.5部
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	
アルギニン	0.1部
IN塩酸	0.32部
水	適量

全量 100部

上記各成分を均一になるまで攪拌して、pH7.4の消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例 44

スチレン-イソブレン-スチレンテレブロック共重合体（カリフレックスTR1107、シエル化学社製）12部、スチレン-イソブレン-スチレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブレンμ18、フィリッパ・ベトリウム社製）8部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）12部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）3部、流動パラフィン（クリストール355、エツソスタンダード石油製）57.5部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃まで冷却した後、ケトプロフェン5部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン2.5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて不織布上に厚さ約50μに展延した後、離型処理を施した剥離紙で覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 45

スチレン-イソブレン-スチレンテレブロック共重合体（カリフレックスTR1107、シエル化学社製）22.5部、流動パラフィン（和光純薬製）43.5部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）28部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃まで冷却した後、ケトプロフェン5部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部を添加、混合して均一

THIS PAGE BLANK (USPTO)

27

なものとした。これを展延機を用いて非起毛の布の支持体上に厚さ約50 μ に展延した後、ポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断し消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 46

スチレン-イソブレン-スチレンテレブロック共重合体（カリフレックスTR1107、シエル化学社製）20部、流動パラフィン（クリストール355、エツソスタンダード社製）40部、水添ロジニエステル（エステルガムH、荒川化学製）12部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）18部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃に冷却した後、ケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部及び γ -トコフェロール4部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いてスフ上に厚さ約90 μ に展延した後、離型処理を施したポリプロピレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 47

スチレン-イソブレン-スチレンテレブロック共重合体（カリフレックスTR1107、シエル化学社製）22部、流動パラフィン（クリストール355、エツソスタンダード社製）42部、水添ロジニエステル（エステルガムH、荒川化学製）27.5部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃に冷却した後、ケトプロフェン5部、2, 2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1.5部及び γ -トコフェロール2部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて離型紙上に厚さ50 μ に展延、冷却後、厚さ60 μ のポリエチレンフィルム上に転写し、所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 48

スチレン-イソブレン-スチレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブレン418、フィリップス・ベトロリアム社製）28.5部、流動パラフィン（クリストール355、エツソスタンダード石油社製）37.5部、水添ロジニエステル（エステルガムH、荒川化学製）23部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）6部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃に冷却した後、ケトプロフェン4部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1

28

部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて不織布上に厚さ約50 μ に展延した後、ポリプロピレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

5 実施例 49

スチレン-イソブレン-スチレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブレン418、フィリップス・ベトロリアム社製）25部、スチレン-ブタジエン-スチレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブサンT-431、旭化成社製）2部、流動パラフィン（クリストール70、エツソスタンダード石油社製）41.5部、水添ロジニエステル（エステルガムH、荒川化学製）18.5部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）11部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃に冷却した後、ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸1部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて起毛布上に厚さ約90 μ に展延した後、ポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 50

スチレン-イソブレン-スチレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブレン418、フィリップス・ベトロリアム社製）16部、スチレン-ブタジエン-スチレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブサンT-414、日本エラストマー社製）1.5部、流動パラフィン（クリストール70、エツソスタンダード石油社製）41.5部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）25部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃に冷却した後、ケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1.5部、1-メントール6.5部、dl-カンフル5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて起毛布の上に厚さ約1mmに展延した後、表面をセロファンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

40 実施例 51

スチレン-イソブレン-スチレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブレン418、フィリップス・ベトロリアム社製）21部、流動パラフィン（和光純薬製）45.5部、ロジン変性マレイン酸樹

THIS PAGE BLANK (USPTO)

29

脂（マルキード2号-N、荒川化学製）20部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）2部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃に冷却した後、ケトプロフェン4部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾ
5 フェノン3部、トウガラシエキス4.5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて起毛布の上に厚さ約1mmに展延した後、表面をポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 52

スチレン-イソブレン-スチレンテレブロック共重合体（カリフレックスTR-1107、シエル化学社製）35部、流動パラフィン（クリストール-355、エッソスタンダード社製）35部、水添ロジ
10 ンエステル（エステルガムH、荒川化学製）16.5部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃まで冷却した後、ハツカ油3部、ケトプロフェン2部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部、γ-トコフェロール3部、1-メントール3部、dl-カンフル1部、チモール0.5部を添加、混合して均一なもの
15 とした。これを展延機を用いて25μポリエステルフィルム上に塗布した。その後離型処理した剥離紙で覆い所望の大きさに切つて消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 53

カルボキシビニルポリマー〔カーボボール940（グッドリッチケミカル社製）〕1部を水61.3部に膨潤させた。一方、クロタミトン5部、2-オク
30 チルドデカノール10部、プロピレングリコール5部、ポリオキシエチレン（20）セチルエーテル〔ニツコールBC-20TX〕3部を混合し、これに2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、パラオキシ安息香酸メチル0.2部及びケト
35 プロフェン3部を加え70~80℃に加熱して溶解した。これを室温まで冷却した後、前記の水に膨潤させたカルボキシビニルポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に乳化した後、ジイソプロパノールアミン1部を水10部に溶解したものを添加し、
40 全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

30

実施例 54

カルボキシビニルポリマー〔カーボボール940（グッドリッチケミカル社製）〕1部を水54.3部に膨潤させた。一方、セバシン酸ジホソプロピル10部、2-ヘキシルデカノール10部、1,3-ブチ
5 レングリコール5部、ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油〔ニツコール、HCO-60〕5部を混合し、これに2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、パラオキシ安息香酸メチル
10 0.2部、及びケトプロフェン3部を加え、70~80℃に加熱溶解した。これを室温まで冷却した後、前記の水に膨潤させたカルボキシビニルポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に乳化した後、ジイソプロパノールアミン1部を水10部に溶解した
15 ものを添加し、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 55

ケトプロフェン3部をリナリル変性アルコール35部に溶解し、その中に2-ヒドロキシ-4-メ
20 トキシベンゾフェノン1部、ポリオキシエチレンオレイルエーテル5部、ハツカ油0.5部を加え、更に精製水を加えて全量を100部とし、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 56

(A)：ゼラチン5部、ソルビトール10部、ポリビ
30 ルアルコール3部、カオリン5部、精製水44.4部を混合機内に入れ、約50~60℃にて溶解、均一なる分散液を得る。これにあらかじめ調整しておいたグリセリン25部、ポリアクリル酸ソーダ3部、メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体3部の分散液を投入し、攪拌混合し均一な練合物を得た。

(B)：水浴上にてハツカ油1部、2-ヒドロキシ
35 4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びケトプロフェン0.1部を加温混合し均一な溶解液を得る。

次に(A)に(B)を投入、攪拌し均一な練合物を得た。これに展延機を用いて厚さ1mm（メリヤス布地）に塗布。この後、ポリプロピレンフィルムにて覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛湿布剤を得た。

THIS PAGE BLANK (USPTO)